

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:

2005年10月6日(06.10.2005)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2005/092875 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 307/87, 307/77, 307/80, 307/81, A61K 31/135, 31/34, 31/341, 31/343, A61P 25/00, 25/24

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/001418

(22) 国际申请日: 2004年12月6日(06.12.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200310123623.X 2003年12月19日(19.12.2003) CN
200410044335.X 2004年5月26日(26.05.2004) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 杭州民生药业集团有限公司(HANGZHOU MINSHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国浙江杭州市余杭塘路108号, Zhejiang 310011 (CN)。

(72) 发明人:及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 梅汝南(MEI, Runan) [CN/CN]; 郭殿武(GUO, Dianwu) [CN/CN]; 王树龙(WANG, Shulong) [CN/CN]; 中国浙江杭州市余杭塘路108号, Zhejiang 310011 (CN)。

(74) 代理人: 浙江杭州金通专利事务所有限公司(ZHEJIANG HANGZHOU JINTONG PATENT AGENCY CO., LTD); 中国浙江省杭州市环城北路47号科协大楼 19层, Zhejiang 310003 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: CRYSTALLINE CITALOPRAM DIOL INTERMEDIATE ALKALI

(54) 发明名称: 西酞普兰中间晶体碱

(57) Abstract: The invention relates to the diol intermediate of citalopram useful for treatment of depression, that is to say, the crystal of free alkali of 3-hydroxymethyl-4-[1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl-4-(dimethylamino)] butylbenzonitrile, and the method of crystallization thereof. The invention has disclosed the method to prepare the pure citalopram, it's purified salts, the optical resolution method of citalopram diol intermediate, the method to prepare S-citalopram and it's purified salts by crystals mentioned above. The invention has also disclosed citalopram and it's purified salts, S-citalopram and it's purified salts, as well as pharmaceutical formulation thereof obtained. Using methods of the invention, the quality and yield of the product can be signally improved, and production cost of the medicinal material can be decreased.

(57) 摘要

本发明涉及抗抑郁症药物西酞普兰的二醇中间体, 即 3-羟甲基-4-[1-(4-氟苯基)-1-羟基-4-(二甲基氨基)]丁基苯腈游离碱的晶体及其结晶方法。本发明公开了一种通过所述碱的结晶纯化制备纯西酞普兰及其纯化盐的方法; 本发明还公开了一种西酞普兰二醇中间体的拆分方法以及通过所述碱的结晶纯化制备 S-西酞普兰及其纯化盐的方法。本发明还公开了通过上述方法获得西酞普兰及其纯化盐、S-西酞普兰及其纯化盐以及含有这些药物的制剂。利用本发明的方法, 可以显著地提高产品的质量和收率, 降低原料药的生产成本。

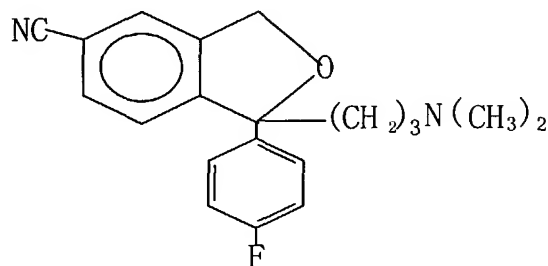
西酞普兰二醇中间体晶体碱

技术领域

本发明涉及一种抗抑郁症药物西酞普兰的中间产物，西酞普兰二醇中间体，即 3-羟甲基-4-[1-(4-氟苯基)-1-羟基-4-(二甲基氨基)]丁基苯腈的晶体碱的纯化物和纯化方法以及采用该晶体碱制备西酞普兰的纯化盐的方法，本发明还涉及一种将所述晶体碱拆分的方法以及制备 S-西酞普兰纯化盐的方法，涉及通过所述方法获得的 S-西酞普兰纯化盐以及含有这种盐的制剂。

背景技术

西酞普兰是一种著名的抗抑郁症药物，是一种选择性的、中枢活性血清素（5-羟色胺，5-HT）再摄取抑制剂，因此具有抗抑郁性，该化合物的抗抑郁活性在一些出版物上早有报道，如《神经-精神药理学与生物精神病学进展》(J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.)1982, 6, 277-295 和《斯堪的纳维亚精神病学学报》(A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand.)1987, 75, 478-486 等等。这些文章还相应公布了该化合物在治疗痴呆和脑血管疾病方面所显示的作用。西酞普兰的结构式如下：



II

公开西酞普兰首次合成的技术方案是 1977 年的美国专利 US4136193 和 1979 年的德国专利 2657271，它们均给出了西酞普兰的制备方法。西酞普兰作为治疗抑郁症的药物，到目前已经有六十多个国家获准上市。各国公开的制备西酞普兰的专利有很多，例如：

1. 以 5-氰基苯酞为起始原料，经过（1）与对溴氟苯和 N, N-二甲基氨基丙基氯两个格氏试剂进行两步连续的反应；（2）反应物在稀酸中水解，得到西酞普兰二醇中间体；（3）用酸闭环反应；（4）提纯后与氢溴酸成盐，即得到西酞普兰（USP 4560884）。

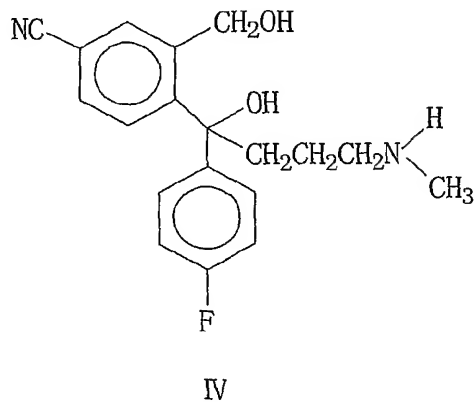
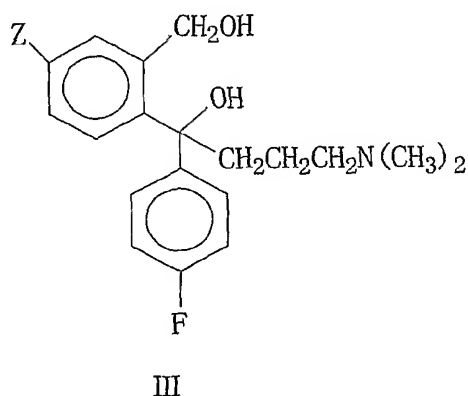
2. 以 5-氨基苯酞为起始原料，通过两次与格氏试剂反应，水解，脱水闭环，重氮化，与氢溴酸成盐得到西酞普兰（WO 98/19512）。

3. 以 5-氰基苯酞为起始原料, 经过与对溴氟苯的格氏试剂反应、水解、硼氢化钠还原、闭环、与第二个 N, N-二甲基氨基丙基氯格氏试剂反应、即可以得到西酞普兰 (WO 9819511)。

4. 以 5-氰基苯酞为起始原料, 经过与对溴氟苯格氏试剂反应, 水解, 酯化, 再与第二个 N, N-二甲基氨基丙基氯格氏试剂反应, 酸水解, 得到西酞普兰二醇中间体, 可用酸闭环反应、提纯后与氢溴酸成盐, 即得到西酞普兰 (WO 0012044)。

制备西酞普兰的方法还有很多, 但是不论采用哪一种方法, 为了得到纯度较高的最终产品, 必须经过大量的产品纯化过程, 尤其是产品中存在的与其结构性质十分相似的杂质, 虽然采用了大量的导致西酞普兰损失的净化程序, 也还是难以除去。

众所周知, 这些杂质中的部分来源于西酞普兰或 S-西酞普兰的早期原料, 如根据制备 5-氰基苯酞的原料不同, 分别可由 5-溴苯酞、5-氯苯酞、5-氨基苯酞、5-酰胺基苯酞、5-酯基苯酞 5-甲酰基苯酞、5-噁唑啉基苯酞、5-噻唑啉基苯酞、5 位为 $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ 基团取代的苯酞或 5-羧基苯酞等转变为 5-氰基苯酞。由于存在转变不彻底的情况, 这些早期原料及转变过程中产生的杂质, 与 5-氰基苯酞结构具有相似性, 或多或少存在于 5-氰基苯酞中, 并在后面制备西酞普兰二醇中间体过程中进一步转化成与西酞普兰二醇中间体结构相似的杂质, 这些杂质在西酞普兰或 S-西酞普兰早期的原料和中间产物中, 与各阶段原料或中间产物有相似的结构, 以相应形式存在, 并随着西酞普兰或 S-西酞普兰的合成, 转变为与终产品结构相似的杂质。西酞普兰二醇中间体中存在上述这些杂质、各种中间产物以及转化过程及处理产生的其它杂质中的一种或数种, 例如存在下式 III 和/或下式 IV 的杂质:



式 III 中, Z 为卤素; $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$, 其中 n 为 0-8; $-CHO$; $-NHR^1$; $-COOR^2$; $-CONR^2R^3$; 其中 R^2 和 R^3 选自氢、烷基、任选取代的芳基或芳烷基, R^1 为氢或烷基羰基。

虽然已有数种公开的方法，用于提纯西酞普兰粗品，这些方法可以有效地把一种或数种杂质除去，如专利 GB 2356199、WO 03/072565 等。专利 GB 2356199 通过短程真空蒸馏提纯，需要昂贵的设备，操作复杂；WO 03/072565 经过多次成盐结晶及多次仔细调节 PH 值萃取等复杂的操作，相当长的处理步骤，损失较多，达到有限的效果。

众所周知，西酞普兰存在两种旋光体：S-西酞普兰和 R-西酞普兰。发挥抗抑郁作用的是 S-西酞普兰，而 R-西酞普兰几乎无此效果。目前 S-西酞普兰盐已经上市，在制备时通常利用手性的有机酸与西酞普兰二醇中间体上的氨基成盐，根据溶解度的差异来拆分或与西酞普兰二醇中间体游离碱 3-位的甲醇基生成酯，形成非对映体，再结晶或利用柱拆分等。这些拆分方法以手性的有机酸成盐结晶拆分较为简使用得广泛，但是手性的有机酸消耗较多。另外，WO 03/000672 公开了通过对非消旋的各种比例的 R-西酞普兰和 S-西酞普兰碱混合物，进行沉淀结晶拆分，析出的沉淀，通过分离沉淀和母液，含量较多的对应体富集在母液中，得到拆分。其所分离得到的 R-西酞普兰目前不能利用。在西酞普兰二醇中间体阶段拆分，所分离得到的 R-西酞普兰二醇中间体可以有效利用，比如通过 WO 03/000672 中的方法用于转变为 R-西酞普兰和 S-西酞普兰碱混合物，分离得到西酞普兰二醇中间体的消旋体或十分接近消旋体的混合物，也可以用于与手性的有机酸成盐再拆分或用于闭环制备西酞普兰。

在专利 GB 2357762 中通过对消旋的西酞普兰游离碱结晶提纯西酞普兰碱，未涉及 S-西酞普兰提纯，也尚未见 S-西酞普兰碱结晶的报道。

因此，需要更有效和经济的纯化方法，用于制备西酞普兰的工业化生产，尤其对于制备纯的 S-西酞普兰，仍然更需要有效而简便的方法。

发明内容

我们发现，可以得到纯度相当高的西酞普兰二醇中间体游离碱晶体。我们还惊奇地发现，通过所述碱结晶，可以实现对该所述碱相当好且有效的纯化，该方法既容易处理，得率又高。我们还发现，使用所述碱晶体为原料，生产西酞普兰或 S-西酞普兰，可以相当好且有效地制备纯的西酞普兰或 S-西酞普兰。本发明提供了一种高效而简便的西酞普兰二醇中间体的结晶纯化方法，通过所述碱的结晶，可以得到相当纯的西酞普兰二醇中间体，利用所提纯的二醇中间体为原料，可以有效而简便地制备纯度相当高的西酞普兰及其酸加成盐。

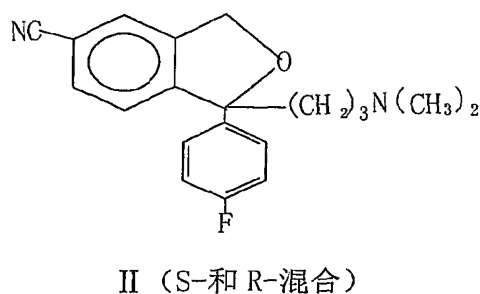
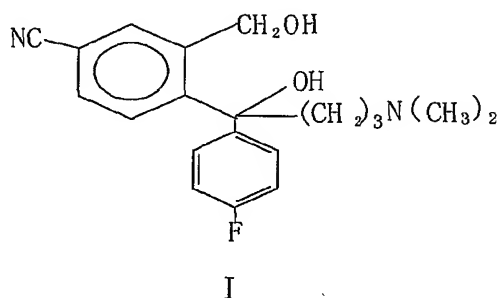
更重要的是，我们发现，利用所述碱结晶获得的纯净的西酞普兰二醇中间体，可以用于拆分，可以有效而简便地制备纯净的 S-西酞普兰二醇中间体，进一步可以有效

而简便地制备纯度相当高的 S-西酞普兰及其酸加成盐。本发明提供了一种在商业上有利于生产纯的 S-西酞普兰的方法，从而减少可导致繁琐和昂贵的提纯程序。

另一方面，本发明还提供了非完全消旋的包含 R-西酞普兰二醇中间体和 S-西酞普兰二醇中间体混合物，直接通过晶体碱的结晶，以游离碱形式进行有效的拆分。可与手性酸拆分剂拆分方法交替或配合进行拆分，可以节约拆分剂的用量，提高收率。

西酞普兰二醇中间体的油状物和西酞普兰二醇中间体的粗制混合物或粗制盐，可以通过如专利 US 4560884 所述的方法制备，即以 5-氰基苯酞为起始原料，经过与 4-氟苯基卤化镁（如 4-氟苯基溴化镁）和 N, N-二甲基氨基丙基卤化镁（如 N, N-二甲基氨基丙基氯化镁）两个格氏试剂进行两步连续的反应加以制备；或者如专利 WO 0012044 所述的方法制备，即以 5-氰基苯酞为起始原料，经过与 4-氟苯基卤化镁（如 4-氟苯基溴化镁）反应，水解，酯化，再与 N, N-二甲基氨基丙基卤化镁（如 N, N-二甲基氨基丙基氯化镁）加以制备。其中 5-氰基苯酞的化学名为 5-氰基-2 苯并[c]呋喃酮，可由 5-溴苯酞、5-氯苯酞、5-氨基苯酞、5-酰胺基苯酞、5-酯基苯酞 5-甲酰基苯酞、5- β -恶唑啉基苯酞、5-噻唑啉基苯酞、5 位为 $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ 基团取代的苯酞或 5-羧基苯酞等转变而得。也可以直接通过市场购买如丹麦的 H·隆德贝克有限公司等公司生产销售的西酞普兰二醇中间体混合物的商业化产品。

我们发现西酞普兰二醇中间体游离碱，即 3-羟甲基-4-[1-(4-氟苯基)-1-羟基-4-(二甲基氨基)]丁基苯腈的晶体碱，是一种无色或白色的晶体，该晶体具有下式 I 的化学结构：

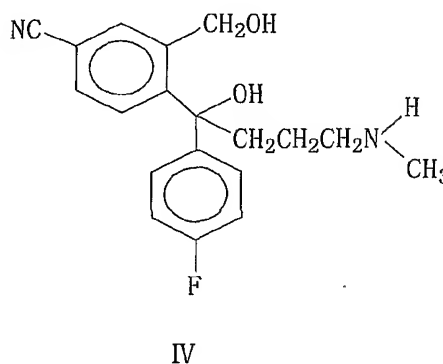
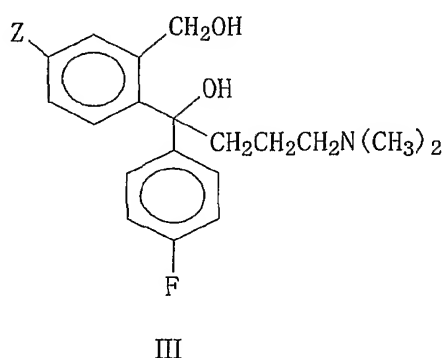


我们还发现高收得率地获得晶型相当好而又纯净的西酞普兰二醇中间体碱的结晶产品及其盐的方法：西酞普兰二醇中间体碱游离出来并以结晶形式沉淀，任选结晶一次或一次以上，得到晶体，经过脱水闭环，得到西酞普兰，然后可再转化成西酞普兰盐的形式，任选对所形成的盐结晶一次或一次以上得到西酞普兰盐。西酞普兰盐优选氢溴酸盐或氢氯酸盐。

一种制备 S-西酞普兰及其盐的方法，西酞普兰中间体碱游离出来并以结晶形式沉淀，任选结晶一次或一次以上，得到晶体，再将所得到纯化的西酞普兰中间体碱，进行拆分、脱水闭环，得到 S-西酞普兰，然后可再转化成 S-西酞普兰盐的形式，任选对所形成的盐结晶一次或一次以上得到 S-西酞普兰盐。

通过本发明的方法制备的纯的西酞普兰二醇中间体碱及其西酞普兰盐，用于拆分。拆分前的西酞普兰二醇中间体碱及其盐化学纯度优选超过 99.8%，拆分得到的对应体化学纯度优选超过 99.9%。

一种制备西酞普兰和 S-西酞普兰及其盐的方法，通过其特征是利用所述碱结晶来提纯西酞普兰二醇中间体的游离碱，通过结晶可以十分方便地得到化学纯度超过 99.8% 重量的西酞普兰二醇中间体游离碱，使西酞普兰二醇中间体从西酞普兰二醇中间体的粗制盐或粗制混合物中游离出来，从而将一种或一种以上的下式 III 和/或下式 IV 的杂质从西酞普兰二醇中间体的粗制混合物或从西酞普兰二醇中间体的粗制盐中去除：

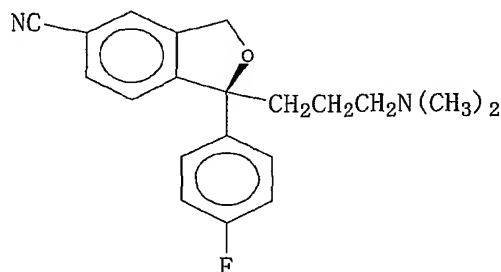


式 III 中，Z 为卤素； $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ ，其中 n 为 0-8； $-CHO$ ； $-NHR^1$ ； $-COOR^2$ ； $-CONR^2R^3$ ；其中 R^2 和 R^3 选自氢、烷基、任选取代的芳基或芳烷基， R^1 为氢或烷基羰基。利用所制备的纯的西酞普兰二醇中间体，可以相当好且有效地制备纯的西酞普兰或 S-西酞普兰及其盐。

本发明克服现有技术存在的缺陷，利用西酞普兰二醇中间体游离碱结晶的方法制备高纯度的西酞普兰二醇中间体游离碱晶体，所得晶体碱经过脱水闭环，得到较纯的西酞普兰，经过一般的纯化，如与氢溴酸成盐，对盐进行结晶及重结晶，可以得到高纯度的西酞普兰及其盐；或者将本方法获得的纯西酞普兰二醇中间体游离碱晶体，用于拆分，可以获得纯净的对应体，经适宜的闭环，进而可以获得纯的 S-西酞普兰，然后任选从所获得的碱中形成盐，对盐进行结晶及重结晶等普通的纯化，可以相当好且有效地制备纯的西酞普兰或 S-西酞普兰及其盐。

另一方面，我们发现可以用西酞普兰二醇中间体的结晶来拆分西酞普兰二醇中间

体游离碱, 经过将外消旋的西酞普兰二醇中间体游离碱结晶, 直接实现对其中一个对应体超过 50% 的, 包含 R-西酞普兰二醇中间体和 S-西酞普兰二醇中间体混合物的拆分, 得到高纯度的 S-对映体, 闭环后可以得到高纯度的 S-西酞普兰 (II¹ 式)。



II¹ (S-西酞普兰)

一种制备 R-西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法, 通过所述碱结晶, 直接实现对其中一个对应体超过 50% 的, 包含 R-西酞普兰二醇中间体和 S-西酞普兰二醇中间体混合物的拆分, 包括以下步骤:

- 1) 西酞普兰二醇中间体以游离碱自溶液中或无溶剂的油状物中析出或结晶;
- 2) 析出物或晶体与母液或与油状物分离;

母液中剩余的西酞普兰二醇中间体或油状西酞普兰二醇中间体旋光对应体得到拆分纯化, 即它们的旋光度得到提高, 然后 S-或 R-西酞普兰二醇中间体从母液中分离, 或所得无溶剂油状碱, 经闭环, 转变成 S-或 R-西酞普兰, 并进一步转变成相应的酸加成盐。其中 S-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成 S-西酞普兰, R-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成 S-西酞普兰和 R-西酞普兰的混合物。

由 S-西酞普兰二醇中间体碱转变成 S-西酞普兰, 所述适宜的脱水闭环方法, 可以是采用专利 US 4945590 中公开的方法, 该方法使式 I 的 S-西酞普兰二醇中间体碱闭环, 可以经过一种不稳定的酯, 使用碱进行。由 R-西酞普兰二醇中间体碱转变成 S-西酞普兰或 S-西酞普兰与 R-西酞普兰混合物的适宜的脱水闭环方法, 也可以是早期的专利 US 4136193 中的公开方法或 WO 03/000672 中公开的方法, 使用一定浓度的硫酸或磷酸为脱水剂。由西酞普兰二醇中间体碱转变成西酞普兰, 所述适宜的脱水闭环方法, 还可以是 US 4136193 中公开的方法, 使用一定浓度的硫酸或磷酸为脱水剂。这些方法已为本领域制备西酞普兰过程中常用的适宜的方法。

更具体地说, 本发明的制备 R-西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法包括以下步骤:

- 1) 在 R-和 S-西酞普兰二醇中间体混合物中的西酞普兰二醇中间体以游离碱从溶液中或直接从混合物油中析出或结晶;
- 2) 形成的沉淀或晶体从母液或油中分离, 然后
- 3) 分离后的母液或油, 任选进一步沉淀或析晶, 从所分离的母液中分离得到或直接从所分离的油中得到 S-或 R-西酞普兰二醇中间体, 再进行闭环得到 S-或 R-西酞普兰、或 S-和 R-西酞普兰的混合物, 其中的 S-二醇中间体经过脱水闭环得到 S-西酞普兰, 可以进一步转变成相应的酸加成盐。

再一方面, 本发明的一种制备 R-西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法, 通过对其中一个对应体超过 50% 的 R-和 S-西酞普兰二醇中间体盐混合物的分离, 得到消旋的西酞普兰二醇中间体盐和 R-或 S-西酞普兰二醇中间体盐, 包括以下步骤:

- 1) 西酞普兰二醇中间体以盐的形式自溶液中析出或结晶;
- 2) 析出物或晶体与母液分离;
- 3) 母液中剩余的西酞普兰二醇中间体盐旋光对应体得到拆分纯化, 即它们的旋光度得到提高, 然后 S-或 R-西酞普兰二醇中间体的盐从母液中游离, 经闭环, 转变成 S-或 R-西酞普兰, 并进一步转变成相应的酸加成盐。其中 S-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成 S-西酞普兰, R-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成 S-西酞普兰和 R-西酞普兰的混合物。

具体地说, 本发明的一种制备 R-西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法, 其特征是:

- 1) 在 R-和 S-西酞普兰二醇中间体混合物盐中的西酞普兰二醇中间体以盐从溶液中析出或结晶;
- 2) 形成的沉淀或晶体从母液中分离, 然后
- 3) 分离后的母液, 任选进一步沉淀或析晶, 从所分离后的母液中分离得到 S-或 R-西酞普兰二醇中间体盐, 再进行游离出碱, 闭环得到 S-或 R-西酞普兰、或 S-和 R-西酞普兰的混合物, 其中的 S-二醇中间体经过脱水闭环得到 S-西酞普兰, 可以进一步转变成相应的酸加成盐。

本发明通过所述碱结晶, 直接实现对其中一个对应体超过 50% 的, 包含 R-西酞普兰二醇中间体和 S-西酞普兰二醇中间体混合物的拆分, 本拆分方法可以任选与专利 US 4943590 中公开的方法结合使用, 可以节约拆分试剂, 提高拆分的效率。

拆分可以将外消旋的西酞普兰二醇中间体溶解在适当的溶剂中进行。

我们还发现,通过所述碱结晶,可以实现对 S-西酞普兰二醇中间体包含少量的 R-西酞普兰二醇中间体混合物的提纯,或对 R-西酞普兰二醇中间体包含少量的 S-西酞普兰二醇中间体混合物的提纯,所提纯产品的光学纯度可以超过 95%,优选超过 98.5%,更优选超过 99.0%。

具体地说,通过所述碱结晶,可以实现对 S-西酞普兰二醇中间体包含少量的 R-西酞普兰二醇中间体混合物的提纯,或对 R-西酞普兰二醇中间体包含少量的 S-西酞普兰二醇中间体混合物的提纯。将需要提纯的西酞普兰二醇中间体,若为盐,游离为碱,以游离碱的形式加溶剂溶解,加入西酞普兰二醇中间体晶体为晶种,进行结晶,析出物与母液分离,母液中的西酞普兰二醇中间体对应体的光学纯度得到提高,蒸发溶剂,得到提纯的对应体碱。其中,析出物中 S 和 R 对应体的比值选自 0.5-1.5 之间的数值,优选 0.8-1.2 之间的数值,最优选是 1,即消旋体晶体碱。

在另一方面,本发明提供通过所述晶体碱所制备的西酞普兰或 S-西酞普兰盐的药物制剂。其中,西酞普兰盐优选氢溴酸盐, S-西酞普兰盐优选草酸盐。优选所述制剂用于口服给药。

所述晶体碱结晶对于西酞普兰二醇中间体游离碱的提纯十分的有效。本发明的一个优选实施方案中,应用 US 413 6193 方法制备得到的西酞普兰二醇中间体游离碱,直接在溶剂中结晶,得到了纯度达到 99.9%重量以上漂亮的西酞普兰二醇中间体游离碱晶体,此晶体通过溶解于惰性的有机溶剂中使用一般的脱水剂如一定浓度的硫酸或磷酸闭环后,得到了纯的西酞普兰游离碱,经成盐,重结晶,得到纯度超过 99.9 %重量的西酞普兰盐。

本发明的另一个优选实施方案中,在含有前述式III,其中 Z 为 Br 的杂质 3.0%重量,最高纯度为 94.6%重量的西酞普兰二醇中间体的氢氯酸盐,经过活性炭处理,一次重结晶后,式III,其中 Z 为 Br 的杂质含量为 2.9%重量。然后将此结晶后的盐混悬于异丙醚中用 NaOH 溶液处理,有机相经干燥,减压回收部分异丙醚后,在尚含有异丙醚的残余物中加入正庚烷,进行结晶,所得晶体再在 70%乙醇溶液中结晶一次,得到了纯度达到 99.9%重量以上西酞普兰二醇中间体游离碱晶体,此晶体通过溶解于惰性的有机溶剂中使用 85% H_3PO_4 脱水剂闭环后,得到了西酞普兰游离碱,经成盐,重结晶,得到纯度超过 99.9 %重量的西酞普兰盐。

应用此发明来制备高纯度的西酞普兰,不但可以十分便利和有效地提高产品的质量,而且也可以显著地提高产品的收率,降低了原料药的生产成本。

西酞普兰二醇中间体游离晶体碱的纯度超过 99.8%重量,更优选超过 99.9%重量。根据本发明,发现西酞普兰二醇中间体游离碱是一种很稳定的白色或无色、针状、有光泽

的晶体；发现西酞普兰二醇中间体游离碱有一种以上的晶型，如从二异丙醚和正庚烷混合溶剂（体积比为 1：2）中析出的晶体，其 DSC 测定熔点外推起始温度（DSC; Onset）为 98.63℃，峰顶值（DSC; Onset）为 104.18℃，热焓（ ΔH ）为 88.13 J/g，X-晶体粉末衍射图见附图 2；从 70%乙醇溶液中析出的晶体，其 DSC 测定熔点外推起始温度（DSC; Onset）为 51.69℃，峰顶值（DSC; Onset）为 59.28℃，热焓（ ΔH ）为 38.27 J/g，X-晶体粉末衍射图见附图 4。

术语“粗制盐”和“粗制混合物”分别指的是包含需要去除的杂质，具体为式III和式IV的杂质的盐和混合物、各种中间产物以及转化过程及处理产生的其它杂质。

所述粗制盐可以是直接从反应混合物中分离出来的盐，可以经过一些初步的纯化，如一次重结晶，和/或采用活性炭或硅胶进行处理。粗制的反应混合物可以经过一些初步的纯化，如采用活性炭或硅胶进行处理，用酸处理，所形成的盐随后采用本领域中已知的方法。所述盐可通过沉淀而分离出来，或可存在于溶剂中，如存在水或乙醇溶液中。

类似地，包含西酞普兰二醇中间体的粗制混合物可根据任何上述方法直接从所述化合物的合成中获得，或可经过一些初步或同时的纯化，如采用活性炭或硅胶进行处理。

通过将含西酞普兰二醇中间体粗制盐溶解于水与有机溶剂的混合物中，然后加入碱，可使西酞普兰二醇中间体的碱从所述粗制盐中游离出来。所述有机溶剂可以是甲苯、异丙醚或任何其他适宜的溶剂，所述碱可以是任何适宜的碱，优选为 NaOH 或 NH_3 。类似地，需要时，通过采用碱进行处理可使西酞普兰二醇中间体的碱从含有西酞普兰二醇中间体的粗制混合物中游离出来。

在所属碱以结晶形式沉淀出来之前，可以对含有西酞普兰二醇中间体的粗制混合物进行进一步的纯化及萃取。可如下分离西酞普兰二醇中间体游离碱：分离有机相，将溶剂蒸发以便得到所述碱（其形式最可能为油状物），然后从适宜的溶剂中结晶出所述碱。结晶的西酞普兰二醇中间体游离碱可从相同的或不同的溶剂中进行重结晶。

西酞普兰二醇中间体的结晶所使用的溶剂可以选自能溶解西酞普兰二醇中间体游离碱的适宜单一组分或非单一组分的溶剂，例如：甲醇、乙醇等醇类，己烷，庚烷、环己烷等烃类，四氢呋喃、乙醚、异丙醚等醚类，芳香烃类，乙腈、丙酮、乙酸乙酯等，或它们组合成的适宜的混合溶剂，再例如，甲醇、乙醇、丙醇、丙酮等水相溶的溶剂，与水形成的双组分或多组分的适宜比例混合溶剂。其中优选 1-4 个碳原子醇类、1-4 个碳原子醇类与水形成的双组分或多组分的混合溶剂、>4 个碳原子的醚类、3-8 个碳原子的烃和/或环烃类、以及>3 个碳原子的醚类与烃和/或环烃类的混合溶剂，其中更优选 60%~90% 甲醇水溶液、60%~90%乙醇水溶液、异丙醚、异丙醚和己烷或庚烷的混合溶剂，最优选

70%乙醇水溶液、异丙醚和己烷 1: 2 的混合溶剂、异丙醚和庚烷 1: 2 的混合溶剂。其它适宜溶剂本领域的普通技术人员容易确定。结晶操作可以是挥发溶剂和/或使溶液冷却而结晶, 结晶温度根据所选溶剂和结晶操作不同, 本行业普通技术人员能够确定, 可以选自在-40℃以上所选溶剂的沸点以下的适宜温度, 结晶温度可从-20~60℃中优选, 更优选为-5℃到室温。也可以不加入任何溶剂直接在油状的西酞普兰二醇中间体游离碱中完成。结晶操作条件的选择, 本领域的普通技术人员容易确定。

用西酞普兰二醇中间体的结晶来拆分西酞普兰二醇中间体游离碱, 经过将外消旋的西酞普兰二醇中间体游离碱结晶, 直接实现对其中一个对应体超过 50%的, 包含 R-西酞普兰二醇中间体和 S-西酞普兰二醇中间体混合物的拆分。拆分可以将外消旋的西酞普兰二醇中间体溶解在适当的溶剂中进行, 采用的溶剂的选择同上。可选自甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、乙醚、甲苯等以及这些化合物的混合物(混合溶剂): 甲醇与水, 乙醇与水, 丙酮与水, 乙腈与水, 甲醇与乙腈等。也可以不加入任何溶剂直接在油状的西酞普兰二醇中间体游离碱中完成。

本发明所得的闭环后的西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱以及它们的酸加成盐, 经过一般的纯化, 其纯度超过 99.5%重量, 尤其是超过 99.8%重量; 其中 S-西酞普兰游离碱及其酸加成盐光学纯度超过 97%重量, 优选超过 99%重量。其中一般的纯化, 指活性碳和/或硅胶处理、游离碱用酸成盐和/或盐用碱处理萃取游离和/或对盐进行结晶。

用于拆分的外消旋可以是制备得到的经过纯化或者不纯化的西酞普兰二醇中间体油状物或者其氢溴酸、硫酸、盐酸、草酸等酸式盐。首选利用本专利方法制得的较高纯度的西酞普兰二醇中间体碱晶体。

附图说明

图 1 为本发明实施例 1 中用异丙醚作溶剂时制备的西酞普兰二醇中间体碱晶体的 DSC 测定图;

图 2 为图 1 所示制备的西酞普兰二醇中间体碱晶体的 X-晶体粉末衍射图;

图 3 为本发明实施例 1 中用乙醇作溶剂时制备的西酞普兰二醇中间体碱晶体的 DSC 测定图;

图 4 为图 3 所示制备的西酞普兰二醇中间体碱晶体的 X-晶体粉末衍射图。

具体实施方式

实施例 1 制备高纯度的外消旋西酞普兰二醇中间体碱晶体

A、取西酞普兰二醇中间体游离碱的油状物 100 克，加入异丙醚 200 毫升，加热使其完全溶解，搅拌下加入正庚烷 400 毫升混合均匀，5℃静置约 24 小时，析出大量的晶体，过滤得到高纯度的外消旋西酞普兰二醇中间体碱晶体，干燥后用温度计测定熔点 96--98℃。其 DSC 测定熔点外推起始温度 (DSC; Onset) 为 98.63℃，峰顶值 (DSC; Onset) 为 104.18℃，见附图 1，热焓 (ΔH) 为 88.13 J/g，X-晶体粉末衍射图见附图 2，纯度 99.9% (HPLC，面积归一法)。得到 95.2 克 (收率 95.2%)。

B、西酞普兰二醇中间体游离碱的油状物 100 克，加入乙醇 300 毫升，加热使其完全溶解，加水 140 毫升混合均匀，冷却后加入晶种后在 5℃下静置约 24 小时，析出大量的晶体，过滤得到高纯度的外消旋西酞普兰二醇中间体碱晶体 94.0 克，用温度计测定熔点 48--52℃。其 DSC 测定熔点外推起始温度 (DSC; Onset) 为 51.69℃，峰顶值 (DSC; Onset) 为 59.28℃，见附图 3，热焓 (ΔH) 为 38.27 J/g，X-晶体粉末衍射图见附图 4，纯度 99.9% (HPLC，面积归一法)。含量 99.9% (HPLC，面积归一法)，收率 94.0%。

C、西酞普兰二醇中间体盐酸盐 120 克，含有前述式III其中 Z 为 Br 的杂质，即 4-二甲基氨基-1-(4-溴-2-羟甲基苯基)-1-(4-氟苯基)丁-1-醇 3.0%重量，纯度为 94.6%。加入 400 毫升热水及 40 毫升乙醇，使其完全溶解，再加入 12 克活性炭，搅拌 30 分钟，过滤，用 20 毫升热水洗涤活性炭滤饼，洗涤液并入滤液中，滤液热水浴减压浓缩至约残余体积为 240 毫升，5℃静置约 24 小时，析出晶体，过滤得西酞普兰二醇中间体盐酸盐晶体。晶体中式III，其中 Z 为 Br 的杂质含量为 2.9%重量。将此结晶后的盐 100 克，混悬于 400ml 异丙醚中，用 NaOH 溶液调节混悬液的 PH 值到大于 9，分离除去下层的水溶液，有机相经干燥，减压除去部分异丙醚后，在尚含有异丙醚约 160ml 的残余物中加入 400ml 正庚烷，混合均匀，进行结晶。所得晶体再在 200ml 70%乙醇溶液中结晶一次，得到了纯度达到 99.9% 以上西酞普兰二醇中间体游离碱晶体，收率 91.2%。

实施例 2 S-西酞普兰二醇中间体的拆分

A、取实施例 1 制得的西酞普兰二醇中间体碱晶体 40g，纯度 99.9% (HPLC，面积归一法)，加入异丙醇 360 毫升，40℃加热使其完全溶解，加入 D-二对甲苯甲酰酒石酸 23.6 g，搅拌溶解，室温静置 12 小时析出晶体，过滤晶体，用少量异丙醇洗涤，得到 S-西酞普兰二醇中间体单 D-二对甲苯甲酰酒石酸盐晶体。将所得晶体盐混旋于甲苯中，加 NaOH 溶液搅拌，静置使分层，甲苯层干燥后加热减压蒸发甲苯，得到 14 克 S-西酞普兰二醇中间体油状物，

收率 70%。化学纯度 99.9%，其中含 R-西酞普兰二醇中间体 0.5%（手性 HPLC）。

B、取实施例 1 西酞普兰二醇中间体碱晶体 40g，纯度 99.9%（HPLC，面积归一法），加入异丙醇 360 毫升，40℃加热使其完全溶解，加入 L-二对甲苯甲酰酒石酸 23.6g，搅拌溶解，室温静置 12 小时析出晶体，过滤晶体（母液用于下面 C），用少量异丙醇洗涤，得到 R-西酞普兰二醇中间体单 L-二对甲苯甲酰酒石酸盐晶体。将所得晶体盐混旋于甲苯中，加 NaOH 液搅拌，静置使分层，甲苯层干燥后加热减压蒸发甲苯，得到 14 克 R-西酞普兰二醇中间体油状物，收率 70%。化学纯度 99.9%，其中含 S-西酞普兰二醇中间体 0.4%（手性 HPLC）。

C、取实施例 2 的 B 的母液，减压蒸发溶剂后，加 100ml 异丙醚和 NaOH 溶液剧烈搅拌，并调节混合液的 PH 值到大于 10，然后使分离，除去下层的水溶液，有机相经干燥，减压除去部分异丙醚后，得到非消旋的 S-西酞普兰二醇中间体包含的较少的 R-西酞普兰二醇中间体混合物的溶液，其中含 S-对应体 76.9%，R-对应体 23.1%（手性 HPLC）。在此尚含有异丙醚约 40ml 的残余物溶液中，加入 80ml 正庚烷，混合均匀，加入西酞普兰二醇中间体碱晶体为晶种，5℃进行结晶，48 小时后，过滤，结晶析出物与母液分离，母液蒸发溶剂，得到 S-对应体碱的油状物，S-对应体 99.1%，R-对应体 0.9%（手性 HPLC）。结晶析出物中 S-对应体 50.1%，R-对应体 49.9%（手性 HPLC）。

D、取非消旋的 R-西酞普兰二醇中间体和 S-西酞普兰二醇中间体混合物的盐酸盐 50 克，其中含 R-对应体 76.9%，S-对应体 23.1%。用 10%的乙醇溶液 120ml 加热使溶解，-5℃进行结晶，48 小时后，过滤，结晶析出物与母液分离，母液蒸发溶剂，得到油状物，R -对应体 98.8%，S -对应体 1.2%（手性 HPLC）。结晶析出物中 R-对应体 51.3%，S-对应体 48.7%（手性 HPLC）。

实施例 3 西酞普兰的制备

取实施例 1 得到的西酞普兰二醇中间体碱晶体 20 克，加入甲苯 200 毫升，80%的磷酸 80 克，在 80℃搅拌 2.5 小时，冷却到 50℃，冰水浴冷却，用 20%的氢氧化钠溶液调节 PH 为 10，分离得到甲苯溶液，水洗干燥后，用硅胶处理并滤过，蒸馏除去甲苯，得到西酞普兰油状物 17.5 克，含量 99.65%（HPLC，面积归一法），收率 86%以上。

实施例 4 西酞普兰氢溴酸盐的制备

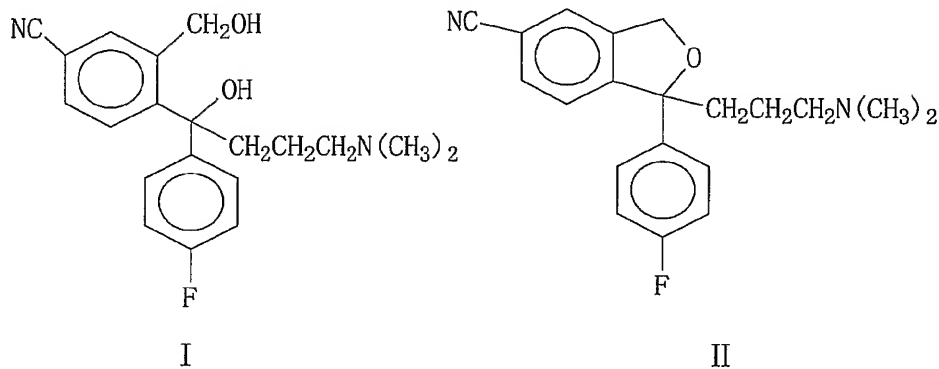
将实施例 3 制备得到的西酞普兰 10 克，加热溶解于 40 毫升异丙醇中，冷却后用 48% 的氢溴酸调节 PH 值到 6-7。混合物用活性炭处理并滤过，冷却后，放置使结晶，过滤，洗涤后得到西酞普兰氢溴酸盐晶体，用异丙醇重结晶一次，得到 9.82 克西酞普兰氢溴酸盐晶体，收率 88.2%，含量 99.9% (HPLC，面积归一法)

实施例 5 S-西酞普兰及其草酸盐的制备

取实施例 2 得到的 S-西酞普兰二醇中间体碱 20 克，溶解于 430 毫升甲苯，加入 23 毫升三乙胺，在冰水浴冷却并搅拌下，滴加 5.14 毫升甲烷磺酰氯（溶解在 30 毫升甲苯中）。反应完毕，混合物用 0.1M NaOH 溶液洗涤 2 次，有机相用无水碳酸钾干燥，过滤，滤液蒸发溶剂，得到 S-西酞普兰油状物 15.8 克。将所得 S-西酞普兰油状物于 80 毫升的丙酮中加热溶解，加入草酸 6.15 克，搅拌溶解后，混合物用活性炭处理并过滤，冷却结晶，过滤晶体，少量的丙酮洗涤晶体，得到 S-西酞普兰草酸盐晶体，用丙酮重结晶一次。收率 81.8%，化学纯度 99.8 重量 (HPLC)，其中含 R-西酞普兰草酸盐 0.5% 面积 (手性 HPLC)。

权利要求书

1. 一种制备西酞普兰及其盐的方法，其特征是使西酞普兰二醇中间体碱游离出来并以结晶形式沉淀，任选结晶一次或一次以上，得到晶体，其结构式如式 I，经过脱水闭环，得到西酞普兰，其结构式如式 II，或再转化成西酞普兰盐的形式。

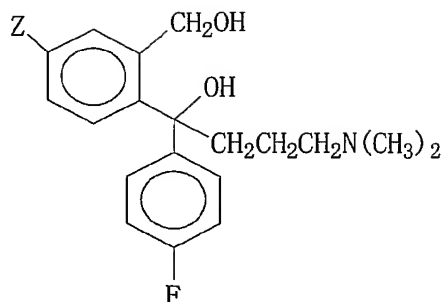


2. 一种制备 S-西酞普兰及其盐的方法，其特征是使西酞普兰中间体碱游离出来并以结晶形式沉淀，任选结晶一次或一次以上，得到西酞普兰中间体碱晶体，进行拆分、脱水闭环，得到 S-西酞普兰，或再转化成 S-西酞普兰盐的形式。

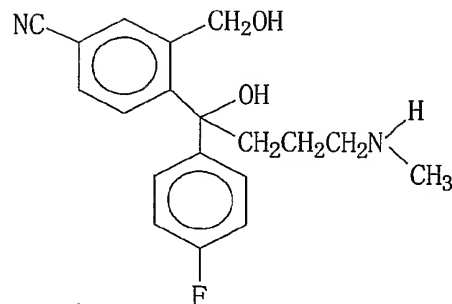
3. 按权利要求 2 所述的制备方法，其特征是所制备的式 I 所示的西酞普兰二醇中间体游离碱，用于拆分，制备 R-和/或 S-西酞普兰二醇中间体游离碱，或它们的混合物，或相应的酸加成盐。

4. 按权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其特征是使式 I 所示的西酞普兰二醇中间体游离碱与西酞普兰二醇中间体碱的粗制盐或粗制混合物中杂质分离，从而使西酞普兰二醇中间体得到提纯。

5. 按权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其特征是在于通过以结晶的形式沉淀西酞普兰二醇中间体碱，任选使所述碱重结晶一次或一次以上，和/或所述碱转化成其盐的形式，从而将一种或一种以上式 III 和/或式 IV 的杂质从西酞普兰二醇中间体的粗制混合物或从西酞普兰二醇中间体的粗制盐中去除：



III



IV

式III中，Z为卤素； $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{CF}_2)_n-\text{CF}_3$ ，其中n为0-8； $-\text{CHO}$ ； $-\text{NHR}^1$ ； $-\text{COOR}^2$ ； $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ；其中 R^2 和 R^3 选自氢、烷基、任选取代的芳基或芳烷基， R^1 为氢或烷基羰基。

6、根据权利要求4-6任选一种的制备方法，其中在西酞普兰二醇中间体碱以结晶形式沉淀出来之前使西酞普兰二醇中间体碱的粗制混合物和/或粗制盐进行初步的纯化。

7、根据权利要求4-6所述的任一制备方法，其中通过采用碱从西酞普兰二醇中间体碱的粗制盐或粗制混合物中游离出来，任选在西酞普兰二醇中间体碱以结晶形式沉淀出来之前进行进一步的纯化。

8、一种制备R-西酞普兰游离碱或S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法，其特征是通过对其中一个对应体超过50%的R-和S-西酞普兰二醇中间体游离碱混合物的分离，得到消旋的西酞普兰二醇中间体游离碱和R-或S-西酞普兰二醇中间体游离碱，并具有特征：

- (1)西酞普兰二醇中间体以游离碱自溶液中或无溶剂的油状物中析出或结晶；
- (2)析出物或晶体与母液或与油状物分离；
- (3)母液中剩余的西酞普兰二醇中间体或油状西酞普兰二醇中间体旋光对应体得到拆分纯化，旋光度得到提高，然后将S-或R-西酞普兰二醇中间体从母液中分离，或所得无溶剂油状碱，经闭环，转变成S-或R-西酞普兰，并进一步转变成相应的酸加成盐；其中S-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成S-西酞普兰，R-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成S-西酞普兰和R-西酞普兰的混合物。

9、一种制备R-西酞普兰游离碱或S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法，其特征是通过对其中一个对应体超过50%的R-和S-西酞普兰二醇中间体盐混合物的分离，得到消旋的西酞普兰二醇中间体盐和R-或S-西酞普兰二醇中间体盐，并具有特征：

- (1)西酞普兰二醇中间体以盐的形式自溶液中析出或结晶；
- (2)析出物或晶体与母液分离；
- (3)母液中剩余的西酞普兰二醇中间体盐旋光对应体得到拆分纯化，旋光度得到提高，然后将S-或R-西酞普兰二醇中间体的盐从母液中游离，经闭环，转变成S-或R-西酞普兰，并

进一步转变成相应的酸加成盐。其中 S-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成 S-西酞普兰, R-西酞普兰二醇中间体经适宜的方法闭环转变成 S-西酞普兰和 R-西酞普兰的混合物。

10、根据权利要求 9 所述的方法, 制备 R-西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法, 其特征是:

(1) 在 R-和 S-西酞普兰二醇中间体混合物中的西酞普兰二醇中间体以游离碱从溶液中或直接从混合物油中析出或结晶;

(2) 形成的沉淀或晶体从母液或油中分离, 然后

(3) 分离的母液或油, 任选进一步沉淀或析晶, 从所分离的母液中分离得到或直接从所分离的油中得到 S-或 R-西酞普兰二醇中间体, 再进行闭环得到 S-或 R-西酞普兰、或 S-和 R-西酞普兰的混合物, 其中的 S-二醇中间体经过脱水闭环得到 S-西酞普兰, 可以进一步转变成相应的酸加成盐。

11、根据权利要求 9 所述的方法, 制备 R-西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱或其酸加成盐的方法, 其特征是:

(1) 在 R-和 S-西酞普兰二醇中间体混合物盐中的西酞普兰二醇中间体以盐从溶液中析出或结晶;

(2) 形成的沉淀或晶体从母液中分离, 然后

(3) 分离的母液, 任选进一步沉淀或析晶, 从所分离的母液中分离得到 S-或 R-西酞普兰二醇中间体盐, 再进行游离出碱、闭环得到 S-或 R-西酞普兰、或 S-和 R-西酞普兰的混合物, 其中的 S-二醇中间体经过脱水闭环得到 S-西酞普兰, 可以进一步转变成相应的酸加成盐。

12、根据权利要求 9-11 所述的任一制备方法, 其特征是析出或结晶得到的 S-和 R-西酞普兰二醇中间体游离碱或盐的混合物, 其含有的 S 和 R 西酞普兰二醇中间体的比值选自 0.8~1.2 之间的数值, 优选 0.95~1.05 之间的数值, 最优选为 1。

13、根据权利要求 1-5 所述的任一制备方法, 其特征是西酞普兰二醇中间体离碱的结晶直接在油状游离碱中完成, 得到西酞普兰二醇中间体游离碱晶体。

14、根据权利要求 1-5、8 或 11 所述的任一制备方法, 其特征是所使用的溶剂可以选自能溶解西酞普兰二醇中间体游离碱的适宜单一组分或非单一组分的溶剂或它们组合成的适宜的混合溶剂或与水形成的双组分或多组分的适宜比例混合溶剂。

15. 根据权利要求 14 所述的制备方法, 其特征是所选用的溶剂优选 1-4 个碳原子醇类、1-4 个碳原子醇类与水形成的双组分或多组分的混合溶剂、>4 个碳原子的醚类、3-8 个碳原子的烃和/或环烃类、以及>3 个碳原子的醚类与烃和/或环烃类的混合溶剂, 其中更优选

60%~90%甲醇水溶液、60%~90%乙醇水溶液、异丙醚、异丙醚和己烷的混合溶剂，最优选70%乙醇水溶液、异丙醚和己烷 1: 2 的混合溶剂。

16. 根据权利要求 14 所述的制备方法，其特征是结晶温度在-40 以上至所选溶剂沸点以下，优选-20~60℃，其中结晶更优选-5℃到室温。

17、按权利要求 1-16 所述的任一制备方法，其特征是制备纯度超过 99.6%重量的西酞普兰二醇中间体游离碱晶体或光学活性对应体，以及它们的酸加成盐。

18、 根据权利要求 1-17 所述的制备方法，其特征是闭环后的西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱以及它们的酸加成盐，经过一般的纯化，其纯度超过 99.5%重量，尤其是超过 99.8%重量；其中 S-西酞普兰游离碱及其酸加成盐光学纯度超过 97%重量，优选超过 99%重量。

19、根据权利要求 1-18 所述的制备方法，其特征是制备得到的纯的西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱与药学上可接受的酸成盐，经过或不经重结晶，得到纯度超过 99.7%重量，优选超过 99.9%重量的西酞普兰盐或 S-西酞普兰盐。

20、按权利要求 18、19 所述的方法制备得到的西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱直接用于药物的制备或者其盐用于药物制备。

21、按权利要求 20 所述的制备方法，所制备的西酞普兰游离碱或 S-西酞普兰游离碱及它们的盐，通过普通的方法加以药学上可接受的辅剂制成常规制剂。

22、一种式 I 的晶体碱，其特征是包含了式 I 的 S 对应体和 R 对应体的混合物的晶体，其中 S 和 R 的比值选自 0.5-1.5 之间的数值，优选 0.8-1.2 之间的数值，最优选是 1，即消旋体晶体碱。

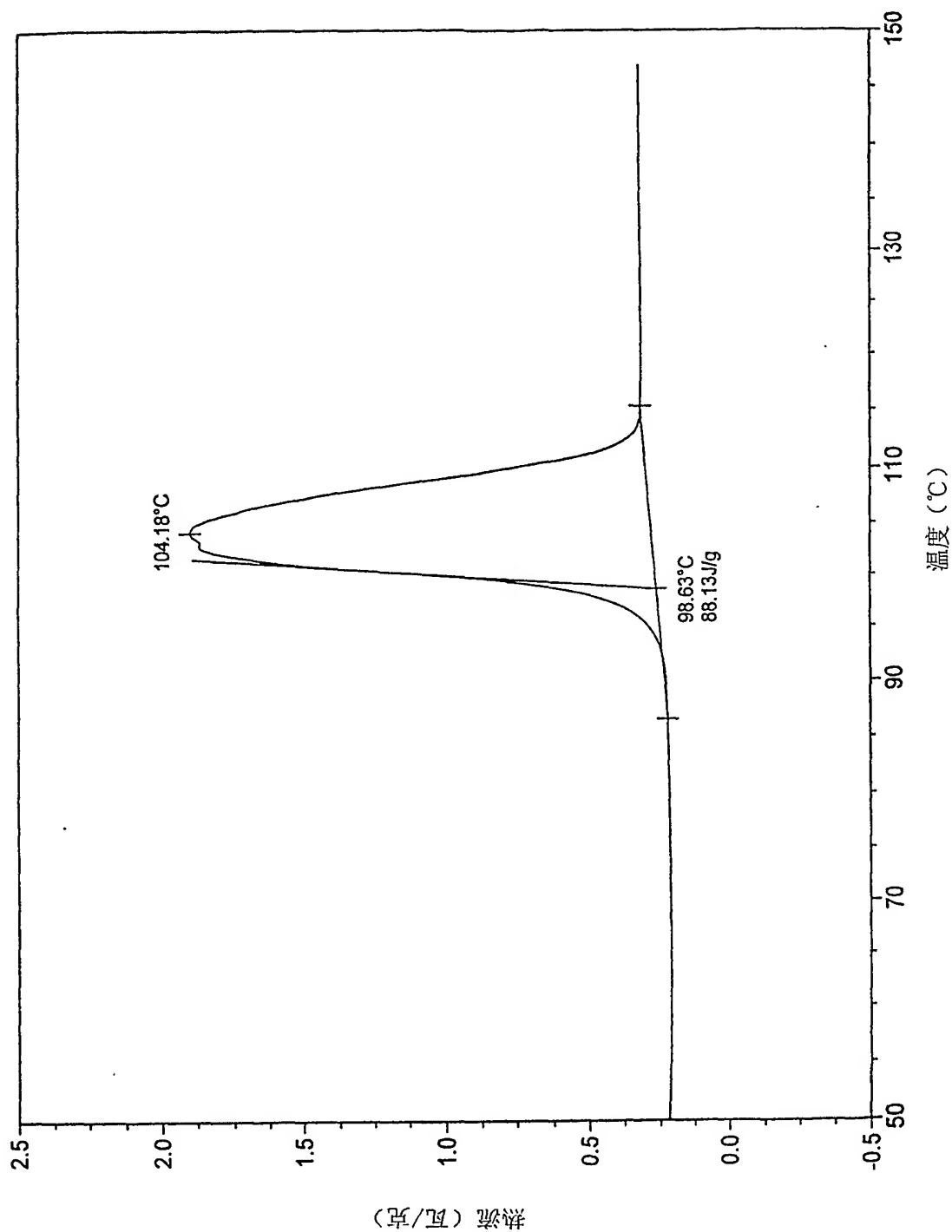


图 1

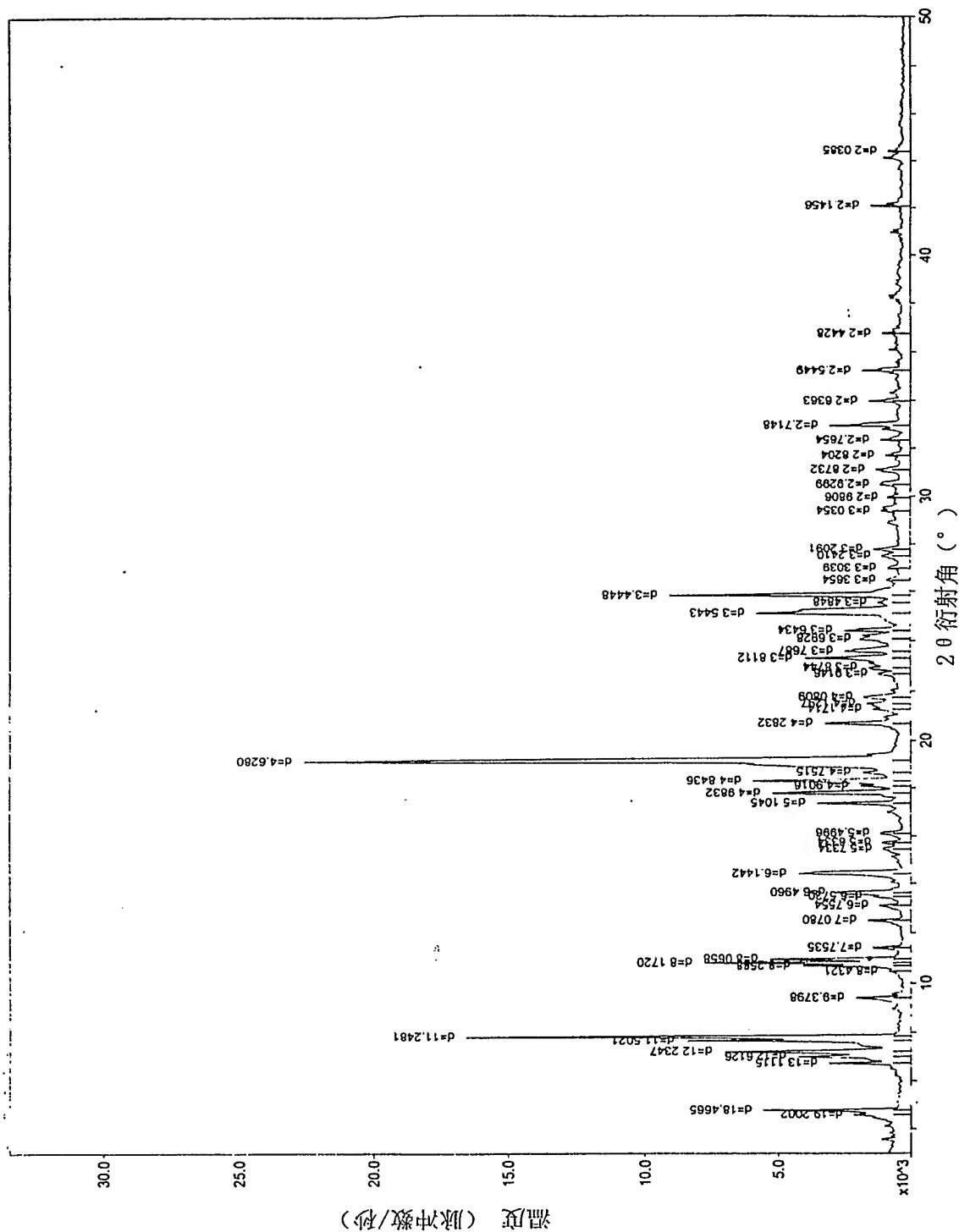


图 2

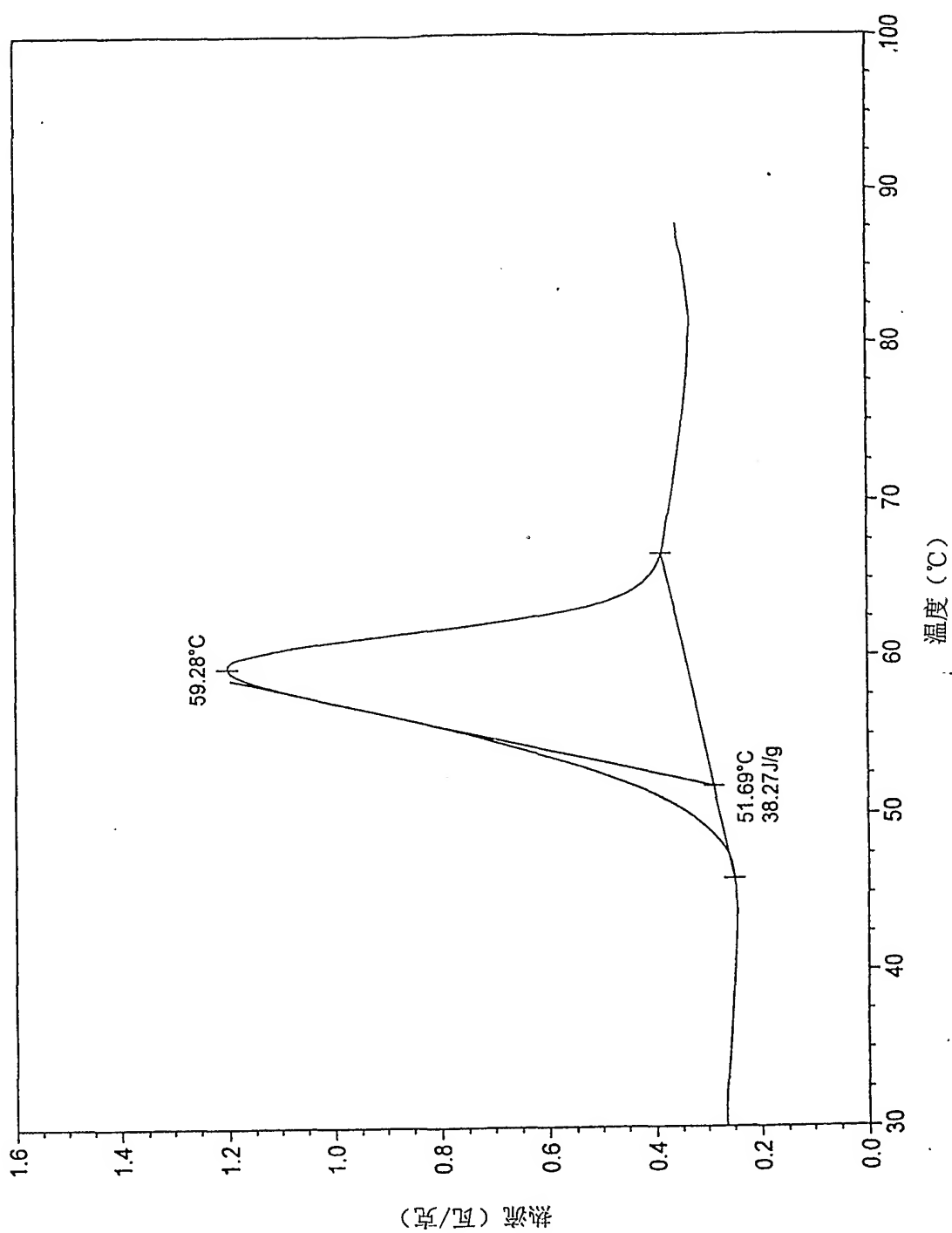


图 3

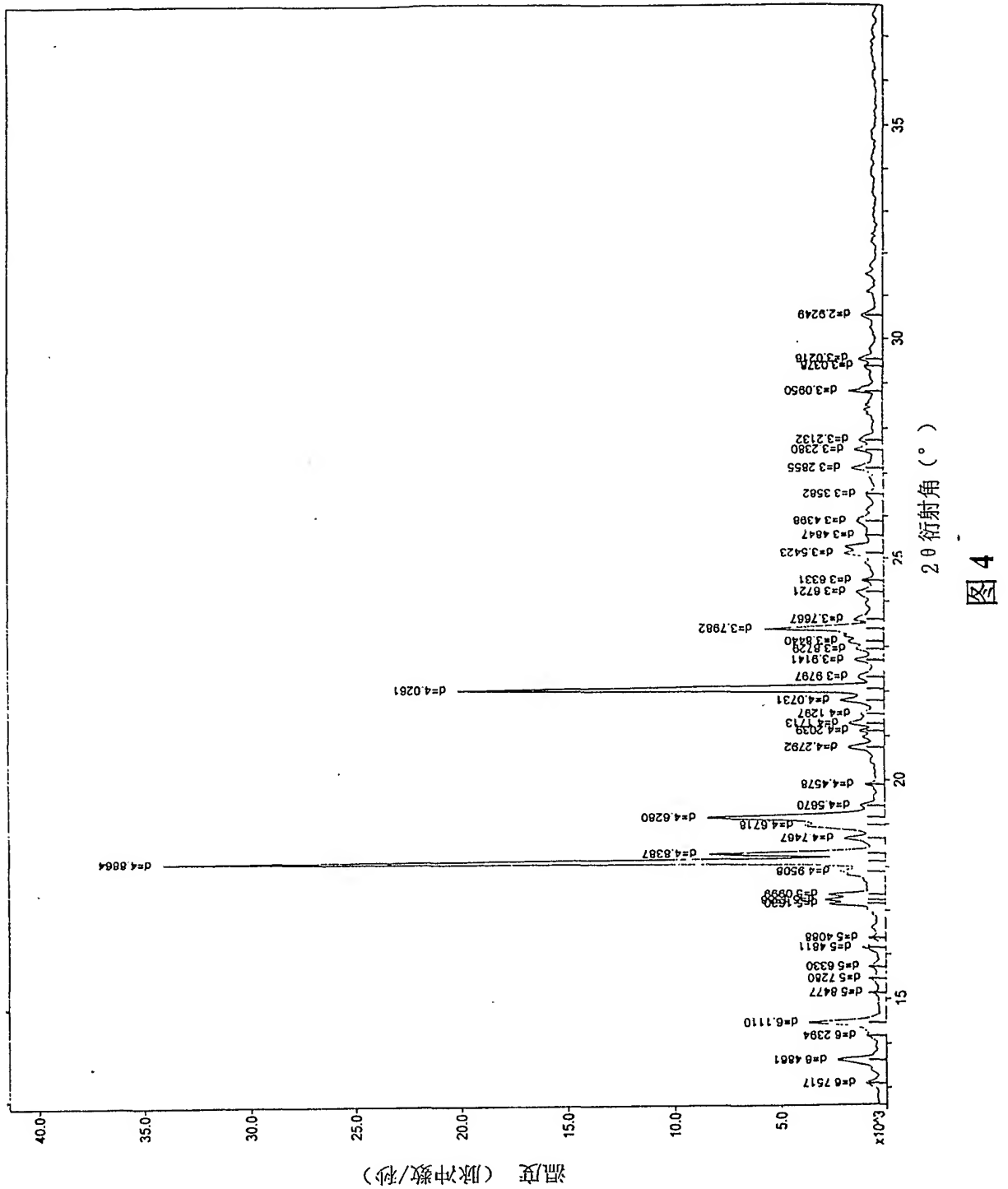


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/001418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7:C07D307/87 C07D307/77 C07D307/80 C07D307/81 A61K 31/135 A61K 31/34 A61K 31/341 A61K 31/343 A61P 25/00 A61P 25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

citalopram, Preparation, anti-depressant drug, diol, intermediate, resolution

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO03000672A1 (specification p10)	1、 3-7
Y	WO03051861A1 (specification p3-5)	2-7
A	US6258842 B1 (the whole document)	1-22
A	US6291689 B1 (the whole document)	1-22
A	US6291689	
A	US6365747 B1 (the whole document)	1-22
A	US4943590 A1 (the whole document)	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30.06.2005

Date of mailing of the international search report

11 · AUG 2005 (11 · 8 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 010-62085624



INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2004/001418

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1404475 A (the whole document)	1-22
A	CN1423644 A (the whole document)	1-22
A	CN1418205A (the whole document)	1-22
A	CN1366525 A (the whole document)	1-22
A	CN1366526 A (the whole document)	1-22
A	CN1510024A (the whole document)	1-22
A	CN1492861A (the whole document)	1-22
A	CN1496358A (the whole document)	1-22
A	CN1406236A (the whole document)	1-22
A	CN1339435 A (the whole document)	1-22
A	CN1339436 A (the whole document)	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN 2004 / 0 0 1 4 1 8

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO03000672A	2003-01-03	CA2450890A	2003-01-03
		CZ20040131A	2004-04-14
		EP1412341A	2004-04-28
		HR20031075A	2004-04-30
		SK512004A	2004-05-04
		HU0400293A	2004-09-28
WO03051861A	2003-06-26	CA2470225A	2003-06-26
		HR20040390A	2004-08-31
		EP1458701A	2004-09-22
		CA2291072A	1998-05-14
		WO9819512A	1998-05-14
		AU5116898A	1998-05-29
		ZA9810058A	1999-05-05
		NO20002077A	2000-05-10
		SK6822000A	2000-10-09
		SK283907B	2004-04-06
		CZ20001736A	2000-10-11
		EP1042310AB	2000-10-11
		ES2149734T	2000-11-16
		TR200001341T	2000-11-21
		DE1042310T	2001-04-19
US6258842B	2001-07-10	AU738359B	2001-09-13
		NZ504069A	2001-10-26
		AT221522T	2002-08-15
		DE69714480D	2002-09-05
		JP2002530295T	2002-09-17
		DK1042310T	2002-12-02
		SI1042310T	2002-12-31
		DE69714480T	2003-03-06
		BR9714925	2003-07-22
		CZ292911B	2004-01-14
US6291689B	2001-09-18	CA2291068A	1998-05-14
		WO9819511A	1998-05-14
		AU5116798A	1998-05-29
		ZA9810059A	1999-05-05
		NO20002267A	2000-07-06

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 2004 / 0 0 1 4 1 8

US6365747B	2002-04-02	BG104487A	2001-01-31
		DE1032566T	2001-03-15
		AU738526B	2001-09-20
		DE69719098D	2003-03-20
		DE69719098T	2004-02-12
		CA2291134A	2000-04-20
		WO0023431A	2000-04-27
		AU6326099A	2000-05-08
		IT1302700B	2000-09-29
		BR9915158A	2001-08-07
		EP1123284AB	2001-08-16
		CN1324351T	2001-11-28
		IT1312319B	2002-04-15
		HU0104128A	2002-04-29
		AU746665B	2002-05-02
		JP2002527511T	2002-08-27
		IT1313587B	2002-09-09
		DE69904853T	2003-09-04
		NZ510858A	2003-11-28
		CN1129592B	2003-12-03
US4943590A	1990-07-24	NO892447A	1989-12-15
		NO172892B	1993-06-14
		NO172892C	1993-09-22
		DK259989A	1989-12-15
		EP0347066AB	1989-12-20
		PT90845AB	1989-12-29
		AU3629589A	1990-01-04
		JP2036177A	1990-02-06
		JP3044253B2	2000-05-22
		ZA8904476A	1990-04-25
		NZ229426A	1990-12-21
		AU623144B	1992-05-07
		MX9203346A	1992-08-31
		DK11593A	1993-02-01
		DK170280B	1995-07-24
		DE68921672T	1995-07-27
		GR3015889T	1995-07-31
		HU9500496A	1995-09-28
		HU211460B	1995-11-28

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/001418

A. 主题的分类

IPC7:C07D307/87 C07D307/77 C07D307/80 C07D307/81 A61K 31/135 A61K 31/34 A61K 31/341 A61K 31/343 A61P 25/00 A61P 25/24

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC7: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,PAJ,CNPAT,CNKI,CA: citalopram, Preparation, anti-depressant drug, diol, intermediate, resolution, 西酞普兰, 制备, 抗抑郁药, 二醇, 中间体, 拆分

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO03000672A1 (参见说明书第 10 页)	1、3-7
Y	WO03051861A1 (参见说明书第 3-5 页)	2-7
A	US6258842 B1 (全文)	1-22
A	US6291689 B1 (全文)	1-22
A	US6365747 B1 (全文)	1-22
A	US4943590 A1 (全文)	1-22
A	CN1404475 A (全文)	1-22
A	CN1423644 A (全文)	1-22

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

30.06.2005

国际检索报告邮寄日期

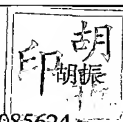
11. 8月 2005 (11. 08. 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员



电话号码: (86-10)62085624

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2004/001418

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1418205A (全文)	1-22
A	CN1366525 A (全文)	1-22
A	CN1366526 A (全文)	1-22
A	CN1510024A (全文)	1-22
A	CN1492861A (全文)	1-22
A	CN1496358A (全文)	1-22
A	CN1406236A (全文)	1-22
A	CN1339435 A (全文)	1-22
A	CN1339436 A (全文)	1-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/001418

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO03000672A	2003-01-03	CA2450890A	2003-01-03
		CZ20040131A	2004-04-14
		EP1412341A	2004-04-28
		HR20031075A	2004-04-30
		SK512004A	2004-05-04
		HU0400293A	2004-09-28
WO03051861A	2003-06-26	CA2470225A	2003-06-26
		HR20040390A	2004-08-31
		EP1458701A	2004-09-22
		CA2291072A	1998-05-14
		WO9819512A	1998-05-14
		AU5116898A	1998-05-29
		ZA9810058A	1999-05-05
		NO20002077A	2000-05-10
		SK6822000A	2000-10-09
		SK283907B	2004-04-06
		CZ20001736A	2000-10-11
		EP1042310AB	2000-10-11
		ES2149734T	2000-11-16
		TR200001341T	2000-11-21
		DE1042310T	2001-04-19
US6258842B	2001-07-10	AU738359B	2001-09-13
		NZ504069A	2001-10-26
		AT221522T	2002-08-15
		DE69714480D	2002-09-05
		JP2002530295T	2002-09-17
		DK1042310T	2002-12-02
		SI1042310T	2002-12-31
		DE69714480T	2003-03-06
		BR9714925	2003-07-22
		CZ292911B	2004-01-14
US6291689B	2001-09-18	CA2291068A	1998-05-14
		WO9819511A	1998-05-14
		AU5116798A	1998-05-29
		ZA9810059A	1999-05-05
		NO20002267A	2000-07-06
		EP1032566AB	2000-09-06
		BR9714924A	2000-09-26
		SK6812000A	2000-10-09
		ES2149141T	2000-11-01
		TR200001314T	2000-11-21

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/001418

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US6365747B	2002-04-02	BG104487A	2001-01-31
		DE1032566T	2001-03-15
		AU738526B	2001-09-20
		DE69719098D	2003-03-20
		DE69719098T	2004-02-12
		CA2291134A	2000-04-20
		WO0023431A	2000-04-27
		AU6326099A	2000-05-08
		IT1302700B	2000-09-29
		BR9915158A	2001-08-07
		EP1123284AB	2001-08-16
		CN1324351T	2001-11-28
		IT1312319B	2002-04-15
		HU0104128A	2002-04-29
		AU746665B	2002-05-02
		JP2002527511T	2002-08-27
		IT1313587B	2002-09-09
		DE69904853T	2003-09-04
		NZ510858A	2003-11-28
		CN1129592B	2003-12-03
US4943590A	1990-07-24	NO892447A	1989-12-15
		NO172892B	1993-06-14
		NO172892C	1993-09-22
		DK259989A	1989-12-15
		EP0347066AB	1989-12-20
		PT90845AB	1989-12-29
		AU3629589A	1990-01-04
		JP2036177A	1990-02-06
		JP3044253B2	2000-05-22
		ZA8904476A	1990-04-25
		NZ229426A	1990-12-21
		AU623144B	1992-05-07
		MX9203346A	1992-08-31
		DK11593A	1993-02-01
		DK170280B	1995-07-24
		DE68921672T	1995-07-27
		GR3015889T	1995-07-31
		HU9500496A	1995-09-28
		HU211460B	1995-11-28
		HK139596A	1996-08-02
		CA1339452C	1997-09-09
		CA1339568C	1997-12-02
		JP11292867A	1999-10-26
		JP3038204B2	2000-05-08